Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.
Vorstand: Prof. Dr. Haffner.

Pharmakologische Prüfung von Analgetika

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen
vorgelegt

von

Gunter Herrlen

aus Waiblingen

Druck der Buchdruckerei Eugen Göbel in Tübingen
1933

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen

Dekan: Prof. Dr. Peckert
Referent: Prof. Dr. Haffner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Unser Besitz an schmerzstillenden Mitteln basiert ausschließlich auf Empirie am Menschen. Dies trifft nicht nur zu für die Naturprodukte, z. B. die Opiate, sondern auch für die bei der Absicht Antipyretica zu bauen aufgefundenen Antineuralgica, und es gilt dies auch für die zahlreichen antineuralgischen Kombinationen, die, soweit sie überhaupt auf rationeller Grundlage aufgebaut wurden, nach anderen physiologischen Wirkungen (verminderte Giftigkeit) ausgesucht worden sind. Der Grund dafür liegt in dem Fehlen einer brauchbaren experimentellen Schmerzprüfungsmethode. So verschiedenartige Möglichkeiten bekannt sind, die Aufhebung von Schmerzen qualitativ zu demonstrieren, so selten sind darunter diejenigen Versuche, die vergleichende Untersuchungen quantitativer Art, und insbesondere Versuche mit großen Tierreihen durchzuführen erlauben. Selbstverständlich kann eine solche pharmakologische Auswertungsmethode am Tier nur eine e r s t e Orientierung darstellen, ihre Ergebnisse müssen durch entsprechende klinische Beobachtung bestätigt werden. Es ist ferner klar, daß am Tier nur die Reaktion auf den Schmerz nicht die Schmerzempfindung selbst zu messen ist und es ist ohne weiteres zuzugeben, daß Wirkungen denkbar sind, die die Reaktion auf dem Schmerzreiz nicht berühren, dagegen die Schmerzempfindung zu modifizieren vermögen. Aber schon die Erfahrung am Menschen zeigt, daß jedenfalls in der Mehrzahl der Fälle, in denen die Schmerzempfindung direkt, etwa auf suggestivem Wege unterdrückt ist, auch die eigentlichen Schmerzreaktionen verschwinden. Man wird also nur dafür Sorge tragen müssen, daß auch am Tier eine echte, möglichst komplexe Schmerzreaktion ausgesucht wird, einfachere und kurze Reflexe, ebenso Reflexe im Gebiet des vegetativen Nervensystems dürften sich daher von vornherein weniger eignen. Ferner wird man zweckmäßigerweise möglichst akute Schmerzreize verwenden müssen und auch die Prüfung möglichst im akuten Versuch durchzuführen haben, da sonst irgendwelche andersartigen Wirkungen etwa solche auf einen schmerzenden Entzündungsprozeß mit der gesuchten analgetischen Wirkung konkurrieren könnten.

Der vorliegenden Arbeit war nun die Aufgabe gestellt worden, ein von Prof. Haffner ausgearbeitetes Auswertungsverfahren für analgetische Arzneimittel systematisch auf die als Analgetika bereits praktisch versuchten oder in Frage kommenden Arzneimittel anzuwenden.

Nach Vorversuchen an Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäusen hatte sich am brauchbarsten ein Verfahren an der Maus erwiesen. Beweiskraft wurde seinen Aussagen vor allem deshalb zuerkannt, weil seine Ergebnisse in voller Übereinstimmung mit der Erfahrung am Menschen die alle andern bekannten Substanzen übertreffende analgetische Wirksamkeit der Opiate bestätigten.

Das Auswertungsverfahren.

Das Meßverfahren war in der Weise ausgearbeitet worden, daß bei den verschiedenen Tieren festgestellt wurde, ob die Unterdrückung von Schmerzreaktionen durch Morphin irgendwie meßbar gemacht werden könne. Es lassen sich bei jeder Tierart deutliche analgetische Morphineffekte beobachten, von denen auch einige bereits als Vorlesungsversuche üblich sind. Für die zu messenden Untersuchungen notwendigen Reihenversuche fanden sich Meerschweinchen und Mäuse besonders geeignet. Bei den ersteren (junge Tiere) wurde die Schmerzreaktion so ausgelöst, daß eine einfache kleine Wundklammer über eine Ohrwurzel gelegt wurde. Junge Tiere reagierten darauf in kürzester Zeit mit heftigem Schreien und energischen Versuchen, die Klemme mit der Pfote zu entfernen. Die größere Gleichmäßigkeit des Tiermaterials veranlaßte uns, für die Hauptversuche nur Mäuse zu benützen. Die Mäuse erhielten ebenfalls eine Klemme am Schwanz angelegt, ½—1 cm von der Schwanzwurzel entfernt. Die Tiere zeigten in der Regel nach wenigen Sekunden eine in die Augen springende Schmerzreaktion: Sich umwendend versuchen sie durch Nagen an der Klemme oder auch am Schwanz den Fremdkörper zu entfernen. Nach Injektion einer genügenden Morphindosis ist diese Reaktion vollkommen unterdrückt; das Tier verhält sich wie vor Anlegung der Klemme. Das vollständige Fehlen dieser Reaktion wird im Folgenden der Kürze halber als „Analgesie" bezeichnet. Reagiert das Tier — z. B. bei zu kleiner Morphindosis — nur mit Umsehen oder kurzem einmaligem Umdrehen, so wird dieser Zustand mit „Hypalgesie" bemerkt. Der Grad der Schmerzreaktion bzw. Analgesie ist naturgemäß auch von der Stärke des Schmerzreizes abhängig. Es wurde deshalb zu allen Vergleichsversuchen dieselbe Klemme oder eine gleich starke verwendet. Verständlicherweise können auch, nachdem vollständige Analgesie gegenüber unserer Klemme eingetreten ist, durch Quetschung oder ähnliche heftigere Reize immer noch Schmerzreaktionen hervorgerufen werden. Andererseits sind von dieser komplizierten Schmerzreaktion einfache Reflexe scharf zu trennen, die auch, wenn Analgesie eingetreten ist, so lange weiter bestehen, bis durch etwaige narkotische Wirkungen der untersuchten Substanz „Anaesthesie" herbeigeführt ist.

Unter Umständen ist die Schmerzreaktion von heftigen Windungen des Körpers und Schwanzes, mitunter auch von Schreien begleitet. Bei einer Reihe von Substanzen wurde diese gesteigerte Reaktionsweise, der Kürze halber, mit „Hyperaesthesie" bezeichnet, regelmäßig beobachtet. Selten reagieren die Tiere mit Davonlaufen, wobei sie — bei gesteigerter Reaktion — wild im Kreise herumlaufen können. Die Prüfung der Schmerzreaktion ist meistens im Bruchteile einer Minute beendet; darnach wird die Klemme wieder abgenommen. Die Zuführung der Substanzen geschah durchweg mittels subkutaner Injektion ihrer wäßrigen Lösung im Nacken. Für unsere zunächst theoretischen Feststellungen war die subkutane Zuführung die Methode der Wahl. Bei andersartiger Aufnahme der Substanzen, z. B. durch den Magen, werden sich wegen der verschiedenen Haltbarkeit, Verdaulichkeit und Resorbierkeit der Substanzen, Korrekturen der subkutan gefundenen Wirkungsdosen ergeben müssen. Am Schluß unserer Untersuchungen wurden einige Vergleichsversuche mit peroraler Zuführung der von uns subkutan besonders wirksam gefundenen Substanzen durchgeführt; die Lösungen wurden der Maus, genau abgemessen, mit der Schlundsonde in den Magen gegeben. Im allgemeinen war die zwei- bis dreifach höhere Dosis nötig, um dieselbe analgetische Wirkung wie bei subkutaner Injektion zu erreichen. Besonders stark ist die Abnahme der Wirksamkeit auf dem Weg über den Magen bei Morphin.

Die Ergebnisse der Untersuchungen.

a) Einzelsubstanzen (vgl. Tabelle 1).

Die Prüfung der einzelnen Substanzen geschah in der Weise, daß zunächst die analgetische Wirkung bei höheren an sich letalen oder toxisch wirkenden Dosen festgestellt und dann durch stufenweise Herabsetzung der Dosis die Grenzdosis für analgetische Wirkung gesucht wurde. Ganz allgemein läßt sich sagen, daß, falls analgetische Wirksamkeit überhaupt besteht, die ersten Anzeichen davon spätestens eine Viertelstunde, und die volle Ausbildung der erreichbaren Wirkung etwa ½ Stunde nach der Injektion vorhanden war. Die Dauer der Wirkung war bei den einzelnen Substanzen sehr verschieden, was bei ihrer verschieden raschen Ausscheidung nicht wundernimmt, und im übrigen umso länger, je höher die verabreichte Dosis war.

Die Untersuchung der Opiate ergab sehr interessante Befunde.

1. Es zeigte sich, daß Morphin und alle künstlichen Ersatzpräparate, die suchterzeugend sein können, wie Dicodid, Dilaudid, Eudodal und Heroin, an Stärke der analgetischen Wirksamkeit alle weiterhin geprüften Substanzen übertreffen. Die Grenzdosis liegt hier in der

Tabelle 1.

Wirkung einzelner Substanzen.

Nr.	Substanz	Dosen reversibel wirksame	Dosen letale	Wirkungsbild	Analget. Wirksamkeit
1	Pantopon				ab 0,01 analg.
2	Morphin		0,2		ab 0,0075 „
3	Codein	0,06		Exitation	ab 0,033 hypalg. ab 0,066 analg.
4	Dionin	0,066—0,2	0,3	erst Depression dann Krämpfe	0,1 analg.
5	Papaverin	0,2	0,6	erst Depression dann Krämpfe	0,1 hypalg. 0,2 analg.
6	Narcotin	0,1 —0,3	0,5	Depression, z. T. schwache Krämpfe	0,1 hypalg. 0,2 analg.
7	Heroin	0,002		Excitation stärksten Grades	0,0036 „
8	Dicodid	0,03 —0,1		Excitation	0,01 „
9	Dilaudid	0,005		„	0,005 „
10	Eucodal	0,1		geringe Excitation	0,005 „
11	Paracodein	0,2		„ „	0,033 „
12	Paramorfan	0,1		„ „	0,1 „
13	Narcein	0,05	0,1	Excitation	0
14	Thebain	0,01	9,1	Excitation	0
15	Apomorphin	0,03 —0,1	0,3	starke Excitation	0
16	Äthylalkohol	5,0	6,6	Geringe Excitation dann Narkose	2,0 hyperalg.
17	Isopropylalk.	2.4 —4.0		Narkose	1,0 „
18	Butylalkohol	1,0 —2,0	3,0	„	1,0 „
19	Amylalkohol	0,75		„	0
20	Amylenhydrat	0,3 —1.0		Erst Excitation, dann Narkose	hyperalg.
21	Paraldehyd	1,0 —2,0		Erst Excitation, dann Narkose	„
22	Hypnon	0,01—0,02	0,33	Narkose	0
23	Novonal	0,1 —0.3		Excitation, dann Narkose	hyperalg.
24	Chloralhydrat	0,3	1,0	Excitation, dann Narkose	„
25	Chloreton	0,2 —0,5		Excitation, dann Narkose	„
26	Isopral	0.12 —0,3	0,5	Narkose	0
27	Avertin	0,2 —0,3	0,6	„	0,15 hyperalg.
28	Urethan	0,5 —2 0		„	„
29	Phenylurethan	0.5	1,0	„	0

Nr.	Substanz	Dosen reversibel wirksame		letale	Wirkungsbild	Analget. Wirksamkeit
30	Voluntal	0,1	—0,4		Erst Excitation, dann Narkose	hyperalg.
31	Dormiol	1,0	—2,0	3,0	Narkose	„
32	Veronal-Na.	0,2	—0,5		Excitation, dann Narkose	„
33	Luminal-Na.	0,1	—0,2		Excitation, dann Narkose	„
34	Dial	0,03	—0,1	0,2	Excitation, dann Narkose	„
35	Pernocton	0,03	—0,1	0,3	Excitation, dann Narkose	„
36	Phanodorm	0,1		0,3	Excttation, dann Narkose	„
37	Somnifen	0,3		1,0	Narkose	„
38	Trigemin	0,1	—0,5		Excitation	„
39	Dormalgin	0,2		2,0	Excitation, dann Narkose	0
40	Nirvanol	0,3		0,5	Excitation, dann Narkose	0
41	Acetylnirvanol	0,5			Narkose	0
42	Cibalgin	0,36			Narkose	0
43	Sulfonal	0,05			ohne Wirkung	0
44	Magnesium-sulf.	0,5	—1,0		Narkose	0
45	Bromnatrium	5,0	—6,0	7,5	Excitation, dann Narkose	hyperalg.
46	Natr.salicyl.	0,2	—0,9	1,2	Excitation	0
47	Aspirin-Na.	0,5	—0,6	0,7	Excitation	0
48	Aspirincalzium	0,4		0,6	Excitation	0
49	Atophan-Na.	0,5		1,0	Deppression, dann Excitation	0
50	Atophanyl	0,2	—0,3	0,33	Erst Depression, dann Excitation	0,2 hypalg.
51	Phenacetin	1,0		3,0	Schwache Depression	3,0 „
52	Phenocoll					0,1 0
53	Peronin			0,015	Excitation	0,015 analg.
54	Antipyrin	0,5	—1,0	3,0	Excitation	0
55	Pyramidon	0,2		0,25	Excitation	0,1 : 0 0,15 hypalg. 0,2 analg.
56	Melubrin	1,0	3,0	5,0	Depression, dann Exitation	3,0 hypalg.

Nr.	Substanz	Dosen: reversibel wirksame	Dosen: letale	Wirkungsbild	Analget. Wirksamkeit
57	Novalgin	0,5		Depression	0
58	Chinin	0,4	0,5	Depression, dann Excitation	0
59	Cocain	0,066—0,1	0,2	Excitation	hypalg.
60	Psicain	0,1 —0,3	0,7	Excitation	0
61	Tropacocain	0,25 —0,5		„	hyperalg.
62	Novocain	0,15 —0,2	0,3	Excitation	015 hyperalg. 0,2 hypalg.
63	Tutocain	0,1 —0,2		„	hypalg.
64	Stovain	0,15 —0,2	0,25	Excitation	„
65	Beta-Eucain	0,15 —0,3		„	„
66	Acoin		0,3	Excitation	0
67	Alypin	0,1 —0,2	0,3	Excitation	0
68	Nirvanin	0,1 —0,3	1,0	Excitation Lähmung	?
69	Mescalin	0,1 —0,5	2,5	Depression	hypalg.
70	Scopolamin	0,1 —0,5		Excitation	hyperalg.
71	Navigan	40,0		„	„
72	Coniin	0,05	0,1	Depression Excitation	0
73	Veratrin	0,001—0,003	0,01	Depression Excitation	0
74	Aconitin	0,01	0,1	Depression Excitation	0
75	Emitin	0,1	0,3	Depression	0
76	Coffein	0,2	0,3	Excitation	0
77	Johimbin			Starke Excitation	hyperalg.
78	Campher	0,1	0,2	Excitation	0
79	Coramin	0,2	0,3	Excitation	hyperalg.
80	Amylnitrit	10,0	30,0	Depression	0
81	Acetonitril	1,0		Depression	0
82	Cyankali	0,005	0,01	Depression	0,005 0 0,01 analg.

Anmerkung zu Tab. 1: Die Alkaloide sind als Chloride untersucht. Die angegebenen Dosen sind mg pro g Tier. Sie gelten für subkutane Injektion. Die Bezeichnung der analgetischen Wirkung bedeutet: 0 keine Spur Analgesie nachzuweisen. Hypalg.: Schmerzreaktion verlangsamt und abgeschwächt. Analg.: Schmerzreaktion vollständig aufgehoben, Hyperalg.: gesteigerte Schmerzreaktion.

Größenordnung von etwa 1/100 mg Substanz pro g Tier. Morphin ist dabei keineswegs das stärkste; es wird deutlich durch Dilaudid und Heroin übertroffen, was auch mit der praktischen Erfahrung übereinstimmt.

2. In erheblichem Abstand von dieser ersten Gruppe, aber immer noch gut wirksam, folgten andere Opiate, wie Codein, Dionin, Papaverin und Narkotin, von denen 5—20 mal höhere Konzentrationen, wie von der ersten Gruppe zur vollständigen Analgesie nötig sind.

3. Keine analgetische Wirkung zeigte Narcein, Thebain, Apomorphin.

4. Die analgetische Wirkung ist, wo vorhanden, eine der allerersten Reaktionen der Tiere auf die Opiate. Sie erreicht bei Morphin die Empfindlichkeit der Straub'schen Schwanzreaktion. Bei anderen Opiaten erwies sich allerdings die Schwanzreaktion noch empfindlicher.

Ein gewisser innerer Zusammenhang scheint zwischen analgetischer und krampfmachender Wirkung zu bestehen. Alle analgetisch wirksam befundenen Substanzen lassen nämlich bei allen untersuchten Tieren mehr oder wenig deutlich sogenannte Totstellreflexe in Erscheinung treten. Auf Anbringung irgend eines mäßig starken Reizes, z. B. beim Hochhalten der Tiere an den Ohren, beim Fallen lassen aus ganz mäßiger Höhe, bei Anlegen der Klemme an Ohr oder Schwanz, stellt das Tier momentan seine Bewegungen ein, und verbleibt in der gerade eingenommenen Körperstellung minuten-, unter Umständen stundenlang. Tiere, denen während des Laufens z. B. die Klemme angelegt wird, können mitten im Lauf ein Hinterbein noch weit nach hinten ausstreckend geradezu „zur Salzsäure erstarren", kletternde Tiere in der unbequemsten Lage hängen bleiben. Ist dieser von uns als „Schreckstarre" bezeichnete Zustand noch schwach ausgebildet, so kann leichtes Anfassen oder Erschüttern den Bann brechen. Je mehr man sich der krampfmachenden Dosis nähert, umso leichter gerät das Tier in diesen kataleptischen Zustand. Die Tiere lassen sich dann auch durch vorsichtiges Manipulieren in jede andere beliebige, auch ganz unnatürliche Körperstellung bringen, die Muskulatur zeigt dabei eine dauernde, leicht krampfhafte Spannung; eine der Vorderpfote angebotene Pinzette wird z. B. so fest umklammert, daß man die Tiere daran beliebig hochziehen und frei hängen lassen kann. Die Straub'sche Schwanzreaktion scheint uns das erste Symptom dieses merkwürdigen Wirkungskomplexes zu sein. Umgekehrt darf man aber auch nicht etwa die Analgesie, d. h. das Ausbleiben der Schmerzreaktion als einfache Folge einer solchen Schreckstarre ansehen, denn die Analgesie ist auch schon in solchen Dosen deutlich, die noch keine sehr merkliche Schreckstarre hervorrufen.

Die Prüfung der Narcotica hatte ein unerwartetes Ergebnis. Es wurden daher nacheinander Vertreter der verschiedensten chemischen Klassen untersucht, alle zeigten übereinstimmend bei keiner Dosis auch nur die leiseste Andeutung einer Analgesie. Selbst bei Steigerung der Dosis bis zur tiefen Narkose mit vollständiger Auf-

hebung der Reflexerregbarkeit verschwinden die letzten Anzeichen der Schmerzreaktion oft erst zusammen mit den Reflexen; noch aus tiefer Hypnose in Seitenlage kann die Anlegung der Klemme die Tiere zum Umdrehen und Beißen nach der Klemme veranlassen. Bei niederen Dosen war die Reaktion sogar ganz unzweifelhaft in der schon oben beschriebenen Art und Weise verstärkt. Besonders deutlich war diese initiale Hyperaesthesie bei Alkohol, Paraldehyd, Veronal, Pernocton und Bromnatrium. Nur bei Magnesium sulfuricum wurde in narkotischen Dosen schon deutlich vor Aufhebung der Reflexe eine Aufhebung der Schmerzreaktion beobachtet. Die Narkose ist somit ein sehr wenig spezifisch wirkendes Verfahren, ihren Hauptzweck, die Schmerzbetäubung herbeizuführen.

Die Antipyretica haben heute praktisch weniger als Fiebermittel als wie Antineuralgika Bedeutung. Vergleichsweise zu den Opiaten ist die Schmerzbetäubung wesentlich geringer, mit unserer Methode ist sie nur bei den wirksamsten Gliedern nachzuweisen; bei Pyramidon ist die Analgesie sicher und stark, bei Phenacetin ist sie nur angedeutet.

Daß unter den Lokalanaesthetica Cocain eine merkliche resorptive analgetische Wirkung besitzt, ist nach den Erfahrungen bei den Coca-Kauern nicht erstaunlich. Aber auch von den künstlichen Ersatzmitteln zeigen einzelne ganz deutliche resorptive analgetische Wirkung, so Beta-Eucain, Stovain, andeutungsweise auch Novocain und Tutocain.

Von den sonst noch untersuchten Substanzen wäre zu erwähnen, daß Mescalin, Baldrian, Scopolamin und auch die Seekrankheitsmittel Vasano und Navigan, ebenso Coffein keine analgetische Wirkung erkennen lassen. Von theoretischem Interesse ist weiter, daß — im Gegensatz zur Narkose — während des durch Cyankali oder auch andere Erstickungsmittel, z. B. Kohlenoxyd, erzeugten allgemeinen Lähmungszustandes ausgesprochene Analgesie besteht, obwohl dabei die Tiere zum Teil sich noch kriechend fortbewegen können.

Wenn wir die Ergebnisse der Einzeluntersuchungen zusammenfassen, so lassen sich die analgetisch wirksam gefundenen Substanzen etwa in die drei Gruppen der starken, mittleren und schwachen Analgetica einteilen. Die folgende Tabelle 2 gibt die entsprechende Zusammenstellung.

b) Kombinationen.

Bei den Kombinationsversuchen wurde im allgemeinen so vorgegangen, daß zunächst hohe Dosen kombiniert wurden, um etwaige Abschwächungen der analgetischen Wirkung festzustellen. Um eine Summierung oder noch weitergehende Verstärkung aufzufinden, wurden dagegen unterschwellige Dosen der einzelnen Mitteln kombiniert. Die

Tabelle 2

Starke Analg.	Mittlere Analg.	Schwache Analg.
Morphin	Codein	Cocain
Heroin	Dionin	Stovain
Dilaudid	Papaverin	Eucain
Dicodid	Narkotin	Tutocain
	Pyramidon	Novocain
		Melubrin
		Phenacetin

wichtigsten Ergebnisse dieser Kombinationsversuche (vgl. Tabelle 3) sind kurz folgende:

Codein zeigt mit Pyramidon besonders starke Wirkung und wie die Versuche mit Kombination unterschwelliger Dosen zeigen, eine echte Verstärkung (sogenannte „Potenzierung"). So wirkt z. B. Codein mit der Hälfte der Grenzdosis von Pyramidon schon bei $^1/_5$ seiner eigenen Grenzdosis voll analgetisch, kommt somit unter diesen Bedingungen auf die Stärke der Morphinwirksamkeit. Unter den heute zur Verfügung stehenden nicht Sucht machenden Mitteln hat die Kombination Codein-Pyramidon den weitaus stärksten analgetischen Effekt. Im übrigen ist noch von besonderem Interesse, daß die Zugabe von Narcotica die eigentliche analgetische Wirkung nicht erhöht, eher durch einen hyperaesthesierenden Effekt verringert. So versteht man auch, daß der Versuch krampferregende, für sich nicht analgetisch wirkende Substanzen, wie z. B. Thebain durch Zugabe von Narcotica zu Analgetica zu machen, negativ verlief.

Tabelle 3.

Wirkung einiger Kombinationen.

Dosen		Wirkung	
1. Substanz	2. Substanz	allgemeine W.	analgetische W.
Codein	**Pyramidon**		
0,066	— —	ohne Besonderh.	Analgesie: vollständig
— —	0,2	leichte Excitation	Analgesie fast vollständ.
0,033	0,1	leichter Spasmus	Analgesie vollständig
0,022	0,1	„ „	„ „
0,015	0,1	„ „	„ „
0,01	0,1	„ „	„ „
0,008	0,1	„ „	„ „
0,005	0,1	„ „	keine Analgesie
0,033	0,05	o. B.	Analgesie vollständig
0,033	0,025	o. B.	Analgesie positiv
0,022	0,05	o. B.	Analgesie vollständig
0,01	0,05	o. B.	keine Analgesie

Dosen		Wirkung	
1. Substanz	2. Substanz	allgemeine W.	analgetische W.
Codein	**Narcotin**		
0,1	0.2	Krämpfe. Tod	Analgesie vollständig
0,1	0,1	Depression	„ „
0,03	0 2	Depression, Tod	„ „
0,03	0,1	Depression	„ „
0,015	0,1	Depression	„ „
Codein	**Papaverin**		
0,03	0,2	Narkose, Tod	Analgesie vollständig
0,03	0,1	Depression	„ „
0.015	0,1	Depression	„ „
Codein	**Chloralhydrat**		
0,015	0,1	o. B.	keine Analgesie
Codein	**Luminal**		
0,015	0,05	o. B.	keine Analgesie
Codein	**Thebain**		
0,015	0,01	o. B.	Analgesie unvollständig
Chloralhydrat	**Thebain**		
0,25	0,02	Excitation	keine Analgesie
0,1	0,015	Krampf, Tod	Hyperalgesie
Urethan	**Thebain**		
0,5	0,02	Depression	keine Analgesie
Luminal	**Thebain**		
0,1	0,02	Excitation	keine Analgesie
Chloralhydrat	**Pyramidon**		
0,15	0,25	Narkose mit Krämpfen	keine Analgesie
0,1	0,15	o. B.	keine Analgesie
Urethan	**Pyramidon**		
0,5	0,25	Depression	Analgesie unvollständig
Luminal	**Pyramidon**		
0,1	0.25	Depression	keine Analgesie

Zusammenfassung.

Die Auswahl und Kombination schmerzstillender Mittel geschah bisher ohne objektiv messende Prüfung empirisch oder rein spekulativ. Bei Anwendung eines neu ausgearbeiteten pharmakologischen Meßverfahrens ergibt sich, daß eine sichere schmerzstillende Wirkung nur wenigen der heute bekannten Stoffe zukommt: insbesondere besitzen die Narkotika, Hypnotika und Sedativa der Methanreihe keine spezifisch analgetischen Eigenschaften. Die stärkste Wirkung zeigen Morphin und einige andere suchtmachende künstliche Opiate. Aber auch die nicht suchtmachenden Alkaloide, Kodein, Narkotin und Papaverin sind gut wirksam. Von Nichtopiaten machen deutliche Analgesie nur Atophanyl, Phenazetin, Phenokoll und (unter ihnen am stärksten) Pyramidon. Praktisch bedeutsam erscheint, daß Kodein durch das an sich wesentlich schwächer wirkende Pyramidon eine ganz erhebliche echte Verstärkung erfährt: unter den heute zur Verfügung stehenden nicht suchtmachenden Mitteln erzeugt die Kombination der Opiumrestalkaloide mit Pyramidon die stärkste Analgesie.

Lebenslauf.

Am 28. IV. 1904 wurde ich, Gunter Herrlen, als Sohn des prakt. Arztes Dr. Wilhelm Herrlen und seiner Ehefrau Hermine, geb. Schaab in Stetten im Remstal geboren.

Ich besuchte die Schulen in Stetten und Waiblingen, zuletzt das Gymnasium Cannstatt, wo ich die Reifeprüfung bestand (Frühjahr 1923).

Hierauf studierte ich Medizin in Tübingen und legte das Physikum am Schluß des SS. 25 ab. Meine klinischen Semester verbrachte ich in München und Kiel, sowie Tübingen, um da nach zehnsemestrigem Studium mein Staatsexamen abzulegen.